TEMA 4.- RESPUESTA INFLAMATORIA AGUDA LOCO-REGIONAL POSTRAUMÁTICA I (INFLAMACIÓN)

INFLAMACIÓN

Es la respuesta funcional del organismo activada por la necrosis celular causada por la lesión tisular. Supone una defensa frente a la agresión endógena o exógena. La reacción inflamatoria y la reparación pueden ser perjudiciales y causar lesión tisular.

Participan integradamente los sistemas:

- Nervioso: neurotransmisores. (Serotonina es uno de los más implicados(.
- Inmune: citoquinas.
- Endocrino: hormonas.

Fases funcionales

1.- Inmediata o precoz: predominan funciones nerviosas.

- Sensitivas: dolor, analgesia.
- Motoras: Contracción, relajación.

2.- Intermedia: predominan funciones inmunes.

- Infiltración tisular: Molecular o celular.

3.- Tardía: predominan funciones endocrinas.

- Anabolismo
- Catabolismo

Son fases que se solapan entre ellas. En el sitio de la lesión se producirá una inflamación aguda local, mientras que si hay una repercusión sistémica hablamos de politraumatizado.

Factores modificadores

- Estado nutricional: Aguantará mejor o peor la inflamación
- Estado cardiovascular: En personas con torrente sanguíneo comprometido llega peor la irrigación de los tejidos y modificará la inflamación
- Estado hormonal: Una persona con Cushing se defenderá peor de la reacción inflamatoria, al igual que un diabético.
- Estado hematológico: Una persona con inmunodeficiencia o aplasia con anemia se defenderá peor de la respuesta inflamatoria
- Carga genética.

Etiología

Cualquier causa capaz de producir lesión en el organismo:

- Microorganismos: Hay que diferenciar infección de inflamación, la segunda intenta evitar la primera. Pero los mo pueden causar inflamación.
- Agentes físicos: Traumatismos, agentes térmicos y radiaciones (RX, luz, IR, UV...)
- Agentes químicos: Pueden ser exógenos o endógenos alterados
- Agentes endógenos: procesos inmunes, alteraciones genéticas y necrosis tisular.

Clasificación

- Patrón alterativo: alteración de la zona de la lesión
- Patrón exudativo
- Patrón proliferativo

Clínica

Según Celso:

- Rubor: vasodilatación y estasis vascular
- Tumor: Exudado inflamatorio y sangre
- Calor: Consecuencia de la vasodilatación y aumento del metabolismo
- Dolor: Consecuencia de la irritación de fibras nerviosas por el agente etiológico y las sustancias químicas

Virchow también incluyó la impotencia funcional, la incapacidad del órgano alterado de cumplir su función.

Además de la sintomatología local, también hay una respuesta sistémica del organismo acompañante que tiene que ver con el estrés y su intensidad es variable.

- Síntomas: Astenia (cansancio, poca motivación), anorexia (falta de apetito) y malestar general
- Signos clínicos: Fiebre, taquicardia y taquipnea dependiendo del grado de inflamación
- Signos analíticos: Leucocitosis con neutrofilia, reactantes de fase agua (proteína C reactiva) y los mediadores inflamatorios (IL-6)

-Fiebre

Elevación de la temperatura corporal por estimulación del centro regulador hipotalámico y los pirógenos, que pueden ser exógenos o endógenos (como las citoquinas IL1, IL6, TNFα e interferonas) que activan el metabolismo del ácido araquidónico y se producen prostaglandinas que producen vasoconstrucción periférica y contracción muscular (tiritona)

Entre los efectos beneficiosos encontramos que el calor mejora la función leucocitaria y además dificulta el desarrollo de algunos gérmenes.

-Clínica y laboratorio

- Catabolismo: sobre todo de lípidos y proteínas (pérdida de peso y mialgias)
- Alteración del sueño/vigilia: Somnolencia
- Leucocitosis: sobre todo si hay infección bacteriana. Se da linfocitosis y eosinofilia.
- Reactantes de fase aguda: Proteínas sintetizadas en el hígado en situaciones inflamatorias:
    - Proteína C reactiva: es de uso clínico habitual porque aunque la velocidad de sedimentación globular se ha manejado siempre, es una manera muy indirecta de medir la situación inflamatoria.
    - Sustancia amiloide A
    - Factores del complemento y la coagulación
    - VSG: Valoración indirecta

-Evolución

Depende de la intensidad de la respuesta y el tipo de tejido.

La evolución favorable:

- Restitutio ad integritum: Eliminación del agente causal, reabsorción del exudado y regeneración de tejidos destruidos
- Cicatriz: Lesión en tejidos que no se regeneran, aunque pueden convivir regeneración y cicatrización en la misma zona. No obstante, a veces puede haber cicatrices anómalas, hipertróficas y dolorosas e incluso llegar a calcificarse.

La evolución desfavorable:

- Fallecimiento
- Inflamación crónica: Predominio de proliferación celular (abcesos, granulomas) y complicaciones como trastornos autoinmunes que pueden llegar a degeneración maligna y amiloidosis.

Cuidados

-Generales

- Aliviar el malestar, confort físico y descanso.
- Ingesta abundante de líquidos
- Dieta rica en calorías
- Prevenir y controlar infecciones
- Apoyo moral y emocional.

-Locales:

- Elevar la zona inflamada para mejorar el drenaje
- Reposo del área afectada
- Vendaje compresivo elástico, almohadillado, que no impida el movimiento pero evite la hinchazón extrema
- Frío en las fases agudas (20 min/h) para intentar disminuir el grado de inflamación.
- Calor en fases reparadoras para intentar aumentar el metabolismo de la zona. Aplicar cada 20 o 30 minutos.

Fármacos antiinflamatorios

-AINEs: Inhiben la ciclooxigenasa tipo 1 y 2 disminuyendo las protaglandinas y tromboxano A2. Tienen actividad analgésica y antipirética y el efecto secundario principal es la fastropatía. Ejemplo:

- Aspirina
- Arilpropiónicos: ibuprofeno, naproxeno
- Oxicames: piroxicam
- Indolacéticos: Indometacina
- Inhibidores selectivos de COX2
- Dicofenaco, fenilbutazona...

-Glucocorticoides: Prednisona, metrilprednisolona (vida media intermedia) y graves efectos secundarios

-Bloqueantes de mediadores: EN investigación y tratamiento con antiTNFα.

DOLOR

Hiperfunción de la respuesta sensitiva en la fase inmediata de la inflamación. Hay transmisión nociceptora ascendente:

- Nociceptores: Mecanorreceptores de alto umbral, nociceptores térmicos y nociceptores polimodales (Est. físicos y est. químicos)
- Fibras nerviosas nociceptivas: asta posterior medular
- Vías ascendentes: Fascículo: espinotalámico y espinoreticular
- Hipotálamo y corteza cerebral.

Dolor fisiológico

Se debe a la activación de aferentes nociceptivos por estímulos nocivos de alta intensidad.

- Respuestas motoras:
  - Reflejo de retirada por flexión
  - Respuesta autonómica sistémica: alteración de frecuencia cardiaca y TA
  - Respuesta segmentaria: cambios en el flujo sanguíneo local, piloerección, sudoración
  - Sensación de dolor y comportamiento doloroso: huida y vocalización

Dolor patológico

Se debe a la lesión tisular o necrosis. Hay un aumento de la sensibilidad del sistema sensitivo

- Reducción del umbral del dolor: alodinia. Con menos estímulo doloroso tiene una respuesta más exagerada.
- Amplificación de la respuesta: hiperalgesia
- Sensación prolongada tras el estímulo: hiperpatía

Si el dolor es agudo está asociado a necrosis y respuesta inflamatoria, es dolor inflamatorio y tiene función protectora. No obstante, si el dolor de plantea de forma crónica está asociada a lesión nerviosa y es un dolor neuropático.

Sensibilización nociceptiva

-**Periférica**: alteración en terminales periféricos de los nociceptores aferentes primarios.

- Por sustancias liberadas por tejidos necrosados y en su vecindad: K^+, serotonina, histamina, citoquinas, bradiquinina, prostaglandinas y leucotrienos, hormonas y neuropéptidos.
- Acción en canales iónicos de membrana
  - Directa: unión a receptores demembrana
  - Indirecta: Segundos mensajeros

-**Central**: Alteración del influjo aferente y de la liberación de sustancias químicas neuroactivas en el asta posterior de la médula espinal.

- Aumentan la excitabilidad de las neuronas medulares
- Permiten que se amplía el campo receptor periférico
- Originan memoria o recuerdo de la agresión inicial periférica

Dolor visceral agudo

La representación de los órganos internos en el SNC es muy imprecisa. Es un dolor sordo, que produce desasosiego e incomodidad. No se puede definir bien, se localiza imprecisamente y con frecuencia se refiere a distancia del tejido lesionado. Por ejemplo, un paciente con dolor lumbar que va hacia el abdomen y baja hasta los genitales, y el paciente no se puede estar quieto, hay que pensar en el cólico nefrítico. O si se va hacia la escápula desde la clavícula, debe hacer pensar en cólico biliar.

Analgesia

Es la abolición de la sensibilidad al dolor. Puede preceder, asociarse o continuar al dolor.

- Tras traumatismo: A veces no hay dolor durante cierto tiempo y luego aparece con intensidad creciente: "estupor traumático"
- Dolor agudo en región con pérdida de sensibilidad: analgesia algera o dolorosa.
- Tras disminuir el dolor, puede existir analgesia parcial o total.

Están implicadas la serotonina y calcitonina.

Respuesta nerviosa motora

a) Músculo estriado: contracción en respuesta al estímulo doloroso somático.

- Reflejo de retirada por flexión.
- Comportamiento doloroso.
- Contractura prolongada por dolor visceral.
- Estímulo continuado - contracción prolongada - contractura antiálgica - impotencia funcional.
- Si cesa el estímulo - relajación muscular.

b) Músculo liso: implicado en la mayoría de reflejos autónomos.

Contracción inicial (tiempo variable) - relajación posterior

- Espasmo: contracción tónica persistente del músculo liso.
- Respuesta vasomotora (reflejo autónomo): Contracción y relajación de fibrasmusculares lisas del sistema vascular.
- Más células musculares en arterias eque en venas o linfáticos.
- Fibras circulares - túnica media - vasoconstricción y posterior vasodilatación de pequeñas arterias, arteriolas y anastomosis arterio-venosas
- Capilares: pericitos y células endoteliales capaces de contraerse.

Respuesta vasomotora

Se da una vasoconstricción seguida de vasodilatación. Hay un proceso de isquemia-revascularización o reperfusión.

Mecanismos implicados:

- Intrínsecos o endoteliales
- Extrínsecos o extraendoteliales

Ambos se complementan

-Mecanismos intrínsecos:

- Endotelio: células endoteliales y subendotelio.
- Balance:
    - Vasoconstricción (vasoconstricción) - Vasodilatación (vasodilatación)
    - Adherencia - no adherencia de células sanguíneas
    - Procoagulación - anticoagulación
    - Estímulo - inhibición de su crecimiento
- En condiciones fisiológicas: función vasomotora
- Respuesta inflamatoria - hiperexpresión - "fenotipo inflamatorio" (vasoconstricción, vasodilatación, exudación, diapédesis, coagulación, fibrinolisis, proliferación)
- Las células endoteliales actúan como mecanosensores y el aumento de presión es recibido por ellas como señal mecánica que hace que la célula mande señales bioquímicas al resto de la pared vascular
- Respuesta de la pared vascular mediada por factores vasoactivos derivados del endotelio (grupos o familias)

-Factores vasoactivos

- Prostanoides:
    - Vasoconstrictores: Tromboxano A2, prostaglandina, F2, leucotrienos
    - Vasodilatadores: prostaciclina (PG12), y prostaglandina E (PGE)
- Óxido nítrico (vasodilatación)
- Radicales libres de oxígeno (vasoconstricción)
- Endotelinas (vasoconstricción)
- Angiotensinas (vasoconstricción)
- Hiperpolarizantes de la célula muscular lisa (vasodilatación)
- Constrictores derivados del endotelio (vasoconstricción)
- Sistemas enzimáticos mayores:
    - Calicreína-quinina (vasodilatador)
    - Complemento: autoregulador endotelial
    - Coagulación y fribrinolisis: autoregulador endotelial

-Mecanismos extrínsecos

Son los sistemas nervioso, inmune y endocrino

- Asociación neuroendocrina-neurotransmisores
- Asociación sistema nervioso-sistema inmune (células cebadas, relacionadas con vasodilatación)
- Secreciones de células cebadas:
    - Histamina: media la "triple respuesta de Louis" = vasodilatación central (enrojecimiento), edema (abón) y eritema alrededor de la lesión por reflejo axonal que produce vasodilatación. *Pensar en picadura de mosquito*.
    - Proteasas neutras como triptasa
    - Prostaglandinas, leucotrieno, factor de activ plaq

    - serotonina
- Mecanismos intrínsecos y extrínsecos se complementan

Isquemia

Disociación entre aporte sanguíneo y demanda tisular de O_2. Produce alteración patológica de la oxidación (hipoxia-anoxia). Las células tienen mecanismos protectores de la muerte, pero en un tejido traumatizado la hipoxia inicial es agravada por la vasoconstricción, lo que lleva de la hipoxia a la anoxia y finalmente a la muerte celular por necrosis o apoptosis.

Los **efectos de la isquemia** dependen de:

- Balance aporte/demanda metabólica
- Distinta susceptibilidad de los tejidos a la hipoxia
- Cambios locales o celulares desencadenantes
- Tiempo de isquemia
- Temperatura del tejido:
    - Isquemia caliente
    - Isquemia fría (mejor tolerada)

La **resistencia de los tejidos a la isquemia** depende del grado de diferenciación histológica y consumo energético metabólico. El más sensible es el tejido nervioso, que en 3h ya ha producido el déficit funcional del nervio periférico. Después van los parénquimas diferenciados, el tejido muscular y la piel. La relativa resistencia del músculo se debe al bajo consumo en reposo, las reservas de glucógeno y la capacidad de glucolisis anaerobia.

Los **cambios celulares en la isquemia** son:

- Depleción de niveles de ATP en la 1ª h. Compromete la fosforilación oxidativa, produciendo daño celular.
- Disminuye el potencial de membrana en mitocondrias
- Tumefacción de organelas celulares y fallas en la membrana celular
- Hipoxantina (derivada del ATP), en hipoxia, genera radicales libres de oxígeno.

El **tiempo de isquemia** es el factor más importante. Las fibras musculares y nervios periféricos pueden soportar 6-8h de isquemia. Tras 24h se produce necrosis muscular, lesión de nervios periféricos, aumento de viscosidad sanguínea y acumulo de catabolitos por activación del metabolismo anaerobio.

No obstante, existen **mecanismos protectores** de la isquemia:

- Inhibición de canales lentos del Ca^{2+}
- Activación de canales del K^+ regulados por ATP
- Previenen o reducen la sobrecarga intracelular de Ca^{2+} para disminuir la subsiguiente necrosis
- si son superados: acúmulo intracitoplasmático de Ca^{2+} libre y muerte por necrosis

Además, se produce **revascularización secundaria a vasodilatación**, que cursa con rubor y calor. Esto tiene efectos beneficiosos como la reoxigenación y la eliminación de sustancias tóxicas pero también efectos perjudiciales como que la reoxigenación agrava la lesión tisular y que el paso de sustancias tóxicas a la circulación sistémica produce efectos generales (síndrome de revascularización)

El **fenómeno de "no revascularización**", es decir, "no reflujo" por la persistencia de la isquemia (no llega a volver a los vasos más pequeños) provoca un edema masivo (en el intersticio y el endotelio capilar), bloqueo de la microcirculación por necrosis tisular hipóxica y la hipoperfusión periférica a pesar de tener flujo en los grandes vasos.

La **evolución local** tras la revascularización será:

- Recuperación sin lesiones si hay revascularización en 6h (ej: trombosis femoral, hay que operar antes de 6 h para que no haya ninguna lesión)
- Secuelas neurológicas entre 6 y 12 horas
- Amputaciones menores y secuelas tras 12 horas.
- Amputación a partir de 24-48h.

Síndrome de revascularización

Paso a la circulación general de:

- 1ª fase: sustancias acumuladas en microcirculación durante la isquemia (K^+, H^+, ácido láctico y enzimas). Las características bioquímicas dependerá de las células afectadas (por ejemplo, las células musculares liberan mioglobina)
- 2ª fase: sustancias formadas durante la reoxigenación: derivados tóxicos del oxígeno o sustancias formadas por peroxidación lipídica.

-Correlación entre patología local y sistémica

La isquemia de parte pequeña tiene menos efectos sistémicos que isquemia de una pierna, por ejemplo.

- Alteraciones: La más importantes desde punto de vista funcional es la cardiaca, por hiperkaliemia (trastornos del ritmo), así como renales por insuficiencia renal aguda, por mioglobinuria (mioglobina liberada tras isquemia muscular)
- Se producen en: Síndrome de aplastamiento, síndromes compartimentales, tratamientos que restablecen la circulación, transplante de órganos y tejidos y torniquetes.

-Lesión por aplastamiento:

Se produce por una presión prolongada en extremidades, sobre todo en catástrofes o desastres. La presión durante horas produce daño muscular y nervioso mientras que la piel y el tejido subcutáneo parecen indemnes.

En la célula muscular hay un aumento de permeabilidad de membrana y pérdida de K^+, fósforo, mioglobina, etc. También se produce lesión nerviosa como tras la oclusión del vasa nervorum. Es reversible, pero muchas veces la recuperación dura más de 1 año.

Su **clínica** consiste en:

- Pulsos presentes, no edema
- Parálisis fláccida, pérdida de sensibilidad
- A veces, lesión cutánea y/o fractura
- Descompresión:
    - Edema intersticial y celular de progresión espectacular
    - Aumento de presión en compartimentos osteoaponeuróticos ("síndrome compartimental" causado por las fascias o vainas musculares. Se ve en abdomen de politraumatizados)
- Tratamiento conservador: frecuentemente disminuye el edema y se recupera sensibilidad
- Si hay riesgo de gangrena distal se debe hacer una fasciotomía, abrir la vaina del músculo para que pueda expandirse y disminuir la presión.

La **repercusión sistémica** de la lesión por aplastamiento depende de la cantidad de tejido muscular afecto (menor en miembro superior) y se puede denominar "rabdomiolisis traumática". Al liberar la extremidad se produce:

- Edema muscular. Si es un miembro grande que puede secuestrar gran volumen de líquido --> hipovolemia y shock
- Hiperkaliemia en la 1ª h, alteraci cardiacas , muerte
- Hpovolemia, acidosis y mioglobimenia: IRA, no eliminación de sust tóxicas y K
- Orina rosada o marrón oscuro por mioglobina

Para controlar el efecto sistémico se debe alcalinizar la orina y forzar la diuresis, para sobrepasar la insuficiencia renal.

Síndrome compartimental

Es el resultado del aumento de presión en el compartimento osteoaponeurótico o fascial cerrado. En cirugía general se puede ampliar el término a cualquier compartimento cerrado, como la cavidad abdominal. Se debe a la compresión de músculos, vasos, nervios y es más frecuente en pierna y antebrazo. Hay un aumento de líquido en espacios intersticial e intracelular y un aumento de presión, obstrucción venosa e isquemia que conlleva a la necrosis y daño orgánico a distancia.

Las causas son:

- Disminución del continente
    - Cicatrices de quemaduras o congelaciones
    - Compresión extrema yatrógena (ej. escayola, por eso se suele poner una férula o un lecho de escayola con venda elástica y no una escayola cerrada)
- Aumento del contenido:
    - Edema
    - Hemorragia
    - Mixto
- Es un fenómeno dinámico
- Hay un proceso de isquemia-reperfusión

Su **clínica** consiste en:

- Síntomas de disfusión neurológica: dolor, hipoestesia y parestesia
- Si llega a la parálisis y anestesia la lesión es irreversible
- Isquemia muscular: rabdomiolisis traumática
- Exploración de pulsos y neurológica
- Monitorización de presión compartimental
- RM con fósforo 31
- Fasciotomía, si la presión tisular es de 45 mmHg o signos obvios.

La **evolución** del síndrome compartimental puede ser:

- Sin tratamiento: necrosis tisular, cicatrización muscular, deformidad por contractura (contractura de Volkmann, clásica en fracturas de antebrazo con yeso →edema → compresión e isquemia → manos en garra). Puede existir causalgia por lesión nerviosa.
- "Síndrome compartimental crónico":
    - Por excesivo ejercicio muscular, propio de atletas.
    - Dolor y calambres en un grupo muscular, con el ejercicio
    - Edema, tirantez, déficit neurológico, parestesias...
    - Remite en reposo